

PATENTAR LA VIDA

# EL BICHO ES MIO, MIO, MIO

**L**o que comenzó como un ejercicio de laboratorio con aires de película de terror hoy ya está llegando a la industria y a la Argentina. El CONICET ha solicitado un subsidio para experimentar con técnicas transgénicas, primero en bagres sapos y luego en truchas. El propósito, obviamente, es lograr especies con más carne y menos espinas. En Rosario, entretanto, para aquellas especies que se resisten a ser mejoradas existe ya una pistola genética y en otros laboratorios del país se están cocinando leches hipernutritivas. Pero no todo es filantropía: detrás de cada especie, detrás de cada nuevo medicamento aparece la desesperación por las patentes y el sueño de cobrar para siempre por cada bocado que alguien coma o por cada inyección que alguien se coloque en algún lugar del planeta.



# FUTURO



Primero el bagre sapo pero

# A LA TRUCHA

Por Laura Rozenberg

**E**n la Universidad de Toronto, Canadá, el doctor Chou Hew, quien a pesar de ser chino tiene una respetable estatura, se saca una foto junto a su trofeo de pesca: un salmón que lo equipara en tamaño. En Buenos Aires, un ambicioso elenco de investigadores se apresta a repetir la hazaña del chino Chou Hew.

El tema no es moco de pavo. Se trata de fabricar en el país el primer animal transgénico —esto es, un bicho con el gen del tamaño agregado ex profeso— cuyo costo rondará cuanto menos los 400 mil dólares solicitados por intermedio del CONICET al Banco Interamericano de Desarrollo (BID). Algo que por estos pagos nadie todavía se animó a hacer, en parte por lo sofisticado de la técnica (al margen de las suspicacias planteadas por algunos sectores). Es cierto que el país no cuenta con una normativa legal específica para transgénicos, pero también hay que reconocer que la producción agropecuaria en el próximo siglo estará regida por el signo de la ingeniería genética. Y en este sentido, las más sagaces advierten que las discusiones sin fin benefician en última instancia a los que “cantaron” primero. Por eso proponen “empujar para adelante” ya que el marco legal, si fuera necesario, vendrá cuando se obtengan los primeros resultados, opinan.

El proyecto involucra al Centro de Investigaciones Médicas Albert Einstein - Fundación Cima, que tiene un convenio con la empresa Genengen para establecer en el marco de la Fundación el laboratorio de ingeniería genética. Por otra parte, la empresa Productora Agropecuaria aportará infraestructura y todo lo referido a técnicas de piscicultura. El subsidio del BID-CONICET no sólo permitiría desarrollar la técnica en tres años sino —lo más importante— formar un equipo capaz de emprender nuevos proyectos de esta naturaleza. “Si se buscara la financiación de una línea productiva no se habría solicitado el apoyo del CONICET. Lo que se pretende es formar recursos humanos en nuevas tecnologías”, subraya Marcelo Daelli, integrante del proyecto.

La propuesta inicial es la producción del primer animal transgénico en el país. Un “pez a medida”, que crezca rápido, tenga una mejor relación carne-espinas y pueda pescarse con sólo pasar la red por un estanque especialmente acondicionado. El secreto está en añadirle al pez una cualidad programada in vitro.

El elenco anota ventajas comparativas: • Los peces crecen entre 5 y 10 veces más rápido.

• Son entre 5 y 10 veces más grandes.

• La producción se multiplica por 5 o por 10.

• Los costos de producción se reducen en el mismo sentido. Lo que para el productor vendría a ser algo así como la canasta de los huevos de oro.

## EL PEZ A MEDIDA

La idea es incorporarle al pez un gen que lo haga crecer hasta donde uno desee que crezca. A partir de ahí, el productor dice “basta” y el pez queda estacionario. Hasta que lo pescan. El gen que convierte al pez en un pez a medida es el gen de la *hormona de crecimiento*. Se le coloca al pez este gen y, accionando un “interruptor”, se le da la orden para que empiece a producir hormona de crecimiento. El interruptor es otro gen también agregado ex profeso, que sirve de llave on-off. ¿Cómo se acciona el interruptor? Muy sencillo: hay que alimentar a los peces con zinc. El zinc les enciende el interruptor que ordena al segundo gen la producción de la hormona de crecimiento. El pez crece hasta los 250 gramos y entonces se

## Banqueros y mercaderes del tercer milenio

(Por L.R.) —¿Se patentarán los animales modificados por ingeniería genética?

—Esa es una discusión vigente en todo el mundo. Pero en la Argentina se ha vuelto al tema de las patentes para incorporarlas a los medicamentos, nuestra posición en el caso biotecnológico es la de decir “no vayamos más rápido que las presiones”. No apoyamos el patentamiento de vida.

—¿En qué se beneficia el CONICET apoyando este desarrollo?

—En la formación de recursos humanos. Además, el CONICET sería propietario de los resultados. Por ahora, lo que hay son cartas de intención para la transferencia de los resultados. En última instancia, el CONICET podrá reclamar la parte que le corresponde en función de regalías.

—¿Cualquiera podrá manipular especies transgénicas?

—Eso tendrá que ver con la política del CONICET.

—O sea que se trata de una tecnología secreta.

—La vinculación entre el sistema productivo privado y el sistema científico estatal es algo que está en discusión en todo el mundo. El sistema científico y tecnológico del país está en vías de consolidar esta vinculación. Se divulgará todo lo que pueda ser divulgable y el resto tendría que ser protegido por alguna forma de secreto industrial.

—¿Pero eso no está claro todavía?

—No está claro aquí ni en el mundo. Hasta que no se empiecen a implementar las técnicas va a ser muy difícil plantear normas. Este es el momento de ir para adelante.

—¿Y no es prematuro ensayar con animales recombinantes antes que queden claros los aspectos legales?

—Acá no se está hablando de lanzar productos inéditos al medio ambiente. Lo que se trata es de impulsar un desarrollo científico y tecnológico que aún no existe en el país.

—Pero, insisto, ¿no es prematuro en un momento en que todavía no hay consenso mundial? La biotecnología puede modificar individuos ilimitadamente.

—La biotecnología es una tecnología de punta. Y en un país donde lo biológico representa el 80 por ciento de su potencial económico, no parece entonces que sea prematura la capacitación. Sería más grave que se siguiera perdiendo mercado por no estar al día en el desarrollo tecnológico. Si parece prematuro proponer la liberación de los animales al ambiente, cuando todavía no desarrollamos la tecnología.

—En Estados Unidos funciona el Comité Asesor del ADN Recombinante (RAC), y en Gran Bretaña el Grupo Asesor de Manipulación Genética (GMAG). Los dos organismos se crearon en la década del 70 para establecer directrices y

controles. Lo más interesante es que en su momento reunieron a representantes de las ciencias, las universidades, la industria, los sindicatos, los servicios de sanidad y el público en general. En la Argentina no se nota un movimiento de este tipo. ¿Vamos a producir especies nuevas, transgénicas y la gente no va a opinar?

—Contamos con la experiencia de los países más adelantados. No podemos ignorar que existieron estas comisiones, que hubo un trabajo enorme y que se expidieron de acuerdo con las circunstancias.

—¿Van a copiarse aquí las recomendaciones del Norte?

—No necesariamente. Muchas tienen un doble objetivo político, que es limitar a determinados países el acceso a ciertas tecnologías por barreras no aduaneras. Es evidente que si acá se hubieran cumplido las indicaciones de EE.UU. a nivel de organismos recombinantes (N. del R.: en la Argentina se trabaja desde hace tiempo con bacterias recombinantes a nivel básico y aplicado) se habría limitado muchísimo la investigación básica. Lo interesante es que estas recomendaciones tan estrictas de Estados Unidos no fueron cumplidas por los propios norteamericanos cuando iniciaron experimentos en otros países, como fue el caso de Azul (N. del R.: se refiere al sonado episodio ocurrido en 1986 en Azul, provincia de Buenos Aires, cuando un equipo norteamericano experimentó clandestinamente con virus recombinantes en animales y humanos). Acá lo que hay que hacer es poner mucho énfasis en la calidad y el control efectivo de los procedimientos.

(Entrevista a Marcelo Daelli, gerente de Genengen y miembro del laboratorio de ingeniería genética de la Fundación Cima.)

## Secuenciaron el 5 por ciento del genoma

# LOS GENES TAMBIÉN TIENEN DUEÑO

**EL PAÍS**  
de Madrid

(Por Alicia Rivera)

Uno de cada 20 genes, de los 50.000 que se calcula forman el genoma humano, han sido identificados de golpe por el investigador estadounidense Craig Venter, que ha desarrollado un método rápido para secuenciar información genética. El hecho de que Venter no sepa para qué sirven los 2375 genes que ha identificado, ni los 348 que secuenció el año pasado, no ha impedido al instituto público en el que trabaja solicitar las patentes sobre los mismos. Si se conceden, todo investigador que utilice esos genes para desarrollar, por ejemplo, equipos de diagnóstico o nuevos medicamentos deberá pagar royalties a los Institutos Nacionales de Salud (NIH). Por ahora se patentan genes, uno o dos cada vez, cuya función se conoce.

El genoma de un organismo, el conjunto de sus genes, determina sus características. Los genes, formados por ADN, son una sucesión de cuatro bases químicas que actúan como

cuatro letras, con las que está escrito el código genético, y secuenciar genes es como identificar las letras v-a-s-o sin leer vaso ni saber qué quiere decir la palabra. Venter ha descubierto casi 3000 genes humanos, pero no conoce el mensaje completo que encierran. Acaba de publicar su método en la revista *Nature*.

Junto a los 50.000 genes (instrucciones para fabricar 50.000 proteínas con una función diferente cada una), el ADN tiene segmentos denominados “chatarra”, que aparentemente carecen de información útil. Cuando un gen se expresa, el mensaje del ADN se copia en una secuencia del ácido nucleico ARN llamado mensajero, que lleva las instrucciones para fabricar en la célula la proteína correspondiente. Unas enzimas especiales eliminan las partes del ADN innecesarias para reproducir la estructura de la proteína. Ese ARN se puede copiar en laboratorio para formar ADN libre de chatarra, y es lo que ha utilizado Venter. Su técnica, además, es un atajo en la forma habitual,

lenta y costosa de secuenciar. Pero Venter identifica sólo unos pocos cientos de bases de los varios miles de cada gen. Es como leer la primera página de una novela, deducir si es policiaca o de aventuras, pero no averiguar el contenido. Comparando esos segmentos de ADN secuenciados con los bancos de datos de genes, Venter sabe si estaban descubiertos. Ha declarado que 1900 de los 2375 eran desconocidos y 300 se parecen a los genes de la mosca del vinagre.

El proyecto Genoma Humano pretende averiguar todo el contenido del código genético del hombre. Venter afirma que su método permite trabajar directamente con los segmentos de ADN supuestamente útiles. Los NIH dicen que su política de patentes defiende a la industria del país, pero el premio Nobel James Watson, codescubridor de la estructura del ADN y director en Estados Unidos del proyecto Genoma Humano, ha sido tajante respecto de esa pretensión: “Es descabellada”.





## Primero el bagre sapo pero luego...

# ALTA TRUCHA TRUCHA

Por Laura Rozenberg

En la Universidad de Toronto, Canadá, el doctor Chou Hew, quien a pesar de ser chino tiene una respetable estatura, se saca una foto junto a su trofeo de pesca: un salmón que lo equipara en tamaño. En Buenos Aires, un ambicioso elenco de investigadores se apresura a repetir la hazaña del chino Chou Hew.

Los controles. Lo más interesante es que en su momento reunieron a representantes de las ciencias, las universidades, la industria, los sindicatos, los servicios de sanidad y el público en general. En la Argentina no se nota un movimiento de este tipo. ¿Vamos a producir especies nuevas, transgénicas y la gente no va a opinar?

—Contamos con la experiencia de los países más adelantados. No podemos ignorar que existieron estas comisiones, que hubo un trabajo enorme y que se expidieron de acuerdo con las circunstancias. ¿Van a copiarse aquí las recomendaciones del Norte?

—No necesariamente. Muchas tienen un doble objetivo político, que es limitar a determinados países el acceso a ciertas tecnologías por barreras no aduaneras. Es evidente que si acá se hubieran cumplido las indicaciones de EE.UU. a nivel de organismos recombinantes (N. del R. en la Argentina se trabaja desde hace tiempo con bacterias recombinantes a nivel básico y aplicado) se habría limitado mucho la investigación básica. Lo interesante es que estas recomendaciones tan estrictas de Estados Unidos no fueron cumplidas por los propios norteamericanos cuando iniciaron experimentos en otros países, como fue el caso de Austral (N. del R. se refiere al sonado episodio ocurrido en 1986 en Azul, provincia de Buenos Aires, cuando un equipo norteamericano experimentó clonando un virus recombinante en animales y humanos). Acá lo que hay que hacer es poner mucho énfasis en la calidad y el control efectivo de los procedimientos.

—En Escocia Unidos funciona el Comité Asesor del ADN Recombinante (RAC), y en Gran Bretaña el Grupo Asesor de Manipulación Genética (GMAG). Los dos organismos se crearon en la década del 70 para establecer directrices y

El tema no es moco de pavo. Se trata de fabricar en el país el primer animal transgénico—esto es, un bicho con el gen del tamaño agregado es profeso—cuyo costo ronda los 400 mil dólares solicitados por intermedio del CONICET al Banco Interamericano de Desarrollo (BID). Algo que por estos pagos nada todavía se animó a hacer, en parte por lo sofisticado de la técnica (al margen de las suscripciones planteadas por algunos sectores). Es cierto que el país no cuenta con una normativa legal específica para transgénicos, pero también hay que reconocer que la producción agropecuaria en el próximo siglo estará regida por el signo de la ingeniería genética. Y en este sentido, las más sagaces advierten que las discusiones sin fin beneficien en última instancia a los que "cantaron" primero. Por eso proponen "empujar para adelante" ya que el marco legal, si fuera necesario, vendrá cuando se obtengan los primeros resultados, opinan.

El proyecto involucra al Centro de Investigaciones Médicas Albert Einstein—Fundación Cimae, que tiene un convenio con la empresa Genenger para establecer en el marco de la Fundación el laboratorio de ingeniería genética. Por otra parte, la empresa Productora Agropecuaria aportará infraestructura y todo lo referido a técnicas de piscicultura. El subsidio del BID-CONICET no sólo permitirá desarrollar la técnica en tres años sino—lo más importante—formar un equipo capaz de emprender nuevos proyectos de esta naturaleza. "Si se buscara la financiación de una línea productiva no se habría solicitado el apoyo del CONICET. Lo que se pretende es formar recursos humanos en nuevas tecnologías", subraya Marcelo Daelli, integrante del proyecto.

La propuesta inicial es la producción del primer animal transgénico en el país. Un "pez a medida", que crezca rápido, tenga una mejor relación carne-espinas y pueda pescarse con sólo pasar la red por un estanque especialmente acondicionado. El secreto está en añadirle al pez una cualidad programada in vitro.

El elenco anota ventajas comparativas:

- Los peces crecen entre 5 y 10 veces más rápido.
- Son entre 5 y 10 veces más grandes.
- La producción se multiplica por 5 o por 10.
- Los costos de producción se reducen en el mismo sentido. Lo que para el productor vendría a ser algo así como la canasta de los huevos de oro.

EL PEZ A MEDIDA

La idea es incorporarle al pez un gen que lo haga crecer hasta donde uno desee que crezca. A partir de ahí, el productor dice lo que le pegan. El gen que convierte al pez en un pez a medida es el gen de la hormona de crecimiento. Se le coloca al pez este gen y, accionando un "interruptor", se le da la orden para que empiece a producir hormona de crecimiento. El interruptor es otro gen, también agregado es profeso, que sirve de llave on-off. ¿Cómo se acciona el interruptor? Muy sencillo: hay que alimentar a los peces con zinc. El zinc les enciende el interruptor que ordena al segundo gen la producción de la hormona de crecimiento. El pez crece hasta los 250 gramos y entonces el

productor deja de echar zinc al estanque.

La idea no es nueva para estos tiempos que corren. El primer animal transgénico "nacido" en 1982, en un laboratorio inglés. A un embrión de ratón, los científicos le incorporaron el gen humano de la hormona de crecimiento. Luego lo pusieron en marcha consiguiendo un gen contiguo que servía de interruptor. Cuando el ratón bebía cadmio disuuelto en agua el interruptor activaba el gen de la hormona de crecimiento. El resultado fue un ratón gigante, que duplicaba el tamaño normal de la especie. De ahí a la idea de la producción controlada en animales domésticos hay sólo un paso.

El ensayo con peces es más sencillo que con otras especies, ya que sus huevos se desarrollan en el agua. Lo que debemos hacer es tomar un huevo, insertarle los genes precisos y devolverlo al agua hasta que madure el pez. En el caso de los mamíferos el problema se complica porque hay que transferir el embrión manipulado al útero de la madre", explica Daelli.

### LA TRUCHA Y SUS VARIACIONES

La idea es poner a punto la técnica con peces de acuicultura Carassius para luego pasar al bagre sapo y la trucha arco iris. En primer lugar, hay que tener a mano una biblioteca genética: algo así como las piezas de todo el rompecabezas. En ella hay que buscar con una "sonda" el gen de la hormona de crecimiento. Una vez que la sonda lo detecta, hay que copiarlo miles de veces. Ese gen, junto con otros reguladores—por ejemplo, el interruptor que se enciende con zinc—se colocan en una matriz que después se introduce en el huevo o en el embrión a modificar. Muchas veces la matriz es, nada más y nada menos, que un virus inactivo, práctico y útil dada la sobrada experiencia que tienen los virus en el difícil arte de invadir células. El virus hace las veces de un taxi transportando los genes desde el interior del huevo. El equipo argentino piensa eximirse del uso de virus y en su lugar emplearán otros transportadores más seguros "ya que la manipulación con virus, si bien se realiza bajo condiciones de máxima seguridad, una vez que está dentro del cuerpo del animal, puede detonar oncogénos o actuar en forma invasiva", aclaró. Los nuevos transportadores, fabricados con material genético de la especie, son más seguros y ya fueron probados en Canadá.

Una vez "operado", el huevo crece, se multiplica sus células y al poco tiempo se convierte en un pez vivito y coleando. Sólo que este pez no es común. Es transgénico: todas sus células tienen marcada la información novedosa que venía del huevo. Ese agregado dice bien claro que cuando el pez comen, el interruptor encenderá el gen de la hormona de crecimiento. "La idea fue buscar un interruptor que respondiera a señales externas, por ejemplo el zinc, de modo que el piscicultor pueda regular desde afuera la producción de la hormona."

La opción dirigida es más efectiva que una selección por cruces. Por ejemplo, en el caso de los salmones, que tienen ciclos de reproducción bianuales, habían que aguardar muchos años hasta lograr una mejora de la especie. El doctor Hew, en Toronto, cuadruplicó la velocidad de estos ciclos en sus salmones transgénicos. Pero no sólo eso, la hormona de crecimiento regulable le permitió mejorar la relación carne-espinas en un

30 por ciento, además de lograr peces "de molde", todos del mismo peso o tamaño. La ingeniería genética aplicada a la piscicultura reduce entre 5 y 10 veces los costos de producción y mantenimiento, pues con la misma infraestructura y alimentación se obtiene más carne en menor plazo. Por otra parte, la modalidad por piscicultura ofrece un seguro control sanitario, especialmente en estos tiempos del cólera.

Hasta ahora, el protocolo fue evaluado por una comisión ad hoc del CONICET que se basó en las regulaciones y los controles vigentes en otros países que ya están trabajando con animales transgénicos. El BID tiene en sus manos la auditoría y el estudio de factibilidad económica. El tema que se decide no es un proyecto más involucra la decisión de adoptar una tecnología por su trascendencia y límites—éticos, ecológicos y legales—no debería descontarse la opinión participativa de la opinión pública—para ejercitar la concientización y exigir controles—como ya ocurrió en los países que, en este terreno, llevan la delantera.

## Para las especies que se resisten

# LA PISTOLA GENÉTICA

Por S. A. L.

Los 9000 años atrás, el hombre realizaba los primeros intentos por sacarlos de la tierra. Con paciencia miles de frutos a la selección y el cruzamiento de las plantas silvestres para transformarlas en lo que hasta hoy constituye su principal fuente de alimento. Para asegurarse el éxito en sus cosechas, primero se encomendó a la naturaleza y después—aunque afirmaba lo contrario—creó dioses a su imagen y semejanza. Pero ya en las puertas del tercer milenio, el conocimiento científico pasa a ocupar el lugar del topológico: bajo el aura de la biología molecular y en los laboratorios de investigación de todo el planeta, comienzan a ver la luz las plantas transgénicas, especies vegetales pagadas por la ciencia y que la naturaleza olvidó crear en millones de años de evolución.

Todo comenzó con el manoseo del ADN que terminó con las fronteras genéticas. A partir de ahí, un gen puede saltar de una especie vegetal o animal a otra sin demasiados reparos. Las plantas transgénicas son hijas de esta idea: además de su propio material genético—es decir, determina entre otras cosas que un tomate sea rojo, redondo y digno de formar parte de una ensalada—tienen genes "prestados" que les pueden brindar, por ejemplo, resistencia a ciertas plagas o mayores valores nutritivos.

Con distinto éxito, hoy ya existen plantas transgénicas de algodón, tabaco, papa, tomate y remolacha. La técnica es simple y utiliza como "correo genético" a una bacteria que recibe el gen foráneo, interfiriendo la planta y se encarga de transferirlo sus mayores gastos de fructuación. Sin embargo, cultivos de gran importancia para la alimentación como los cereales—maíz, trigo, arroz—y otros como soja y girasol, se resisten a recibir el correo bacteriano. Quizá sea esta resistencia la que generó ideas agresivas entre ciertos investigadores que decidieron disparar con una pistola a las pobres plantas. Aunque nadie lo sabe, lo cierto es que la pistola genética—que no es el nombre de una pelu-

## Leche y oveja biónicas

(Por L.R.) En un futuro cercano no será extraño que las empresas farmacéuticas ofrezcan "acciones de tambor". El recurso de convertir a los animales en usinas vivientes, ha permitido que las vacas, cabras y ovejas produzcan fármacos en la leche. Tres equipos de investigadores se disputan el estrellato en materia de vacas lácteas: la leche de cabra y de vaca llegará con un factor anticoagulante y la de oveja con un alto nivel de una sustancia—la alfa 1-antitripsina—, que vence una enfermedad mortal de los pulmones: el enfisema.

El procedimiento es similar al de los peces transgénicos: todo lo que hay que hacer es incorporarle al ganado el gen que ordena la producción de la droga deseada y la vaca pasa entonces a producir la leche. La dificultad principal es lograr concentraciones suficientes como para obtener cantidades rentables luego de la purificación.

La leche de cabra lograda en la Universidad Tufts, de Massachusetts, en colaboración con una empresa privada, Gensym, contiene un factor natural anticoagulante, llamado TAP o activador del plasminógeno, eficaz en pacientes que han sufrido ataques de corazón. Por el momento, los animales producen de 5 a 10 gramos de anticoagulante por litro, pero la meta comercial está fijada en el triple.

En Holanda ya existen las vacas "bioreactoras" que secretan leche con medicamentos. Con la intención de ahorrar gastos, pasos y riesgos, los investigadores de la Universidad de Leiden encontraron la forma de inyectar el material genético en el embrión y luego introducirlo nuevamente al animal, sin necesidad de métodos quirúrgicos. Los holandeses ya lograron dos crías productoras de medicamentos en 21 embarazos.

Por su parte, Escocia persigue la oveja biónica. La Universidad de Edimburgo ordena 35 litros de proteínas humanas por cada litro de leche de oveja o de cabra.

Además de la dificultad por lograr concentraciones redituables, los expertos deberán cumplir con los controles sanitarios, demostrando que las drogas no están contaminadas con gérmenes patógenos o partículas alérgicas que puedan traer problemas a los humanos. Por último, habrá que demostrar que el principio activo tiene la misma eficacia que su similitud fabricada en laboratorio. Lo cual insume tiempo y dinero, y no por nada los equipos son paucos a la hora de comenzar sus experiencias y resultados.

Fuentes: Bio-Technology, septiembre de 1991. Science, vol. 254, págs. 35-36.

## Secuenciaron el 5 por ciento del genoma

# LOS GENES TAMBIÉN TIENEN DUEÑO

EL PAÍS de Madrid

(Por Alicia Rivera)

Uno de los 50.000 genes se calcula forman el genoma humano, han sido identificados de golpe por el investigador estadounidense Craig Venter, que ha desarrollado un método rápido para secuenciar información genética. El hecho de que Venter no sepa para qué sirven los 2375 genes que ha identificado, ni los 348 que secuenció el año pasado, no ha impedido al instituto público en el que trabaja solicitar las patentes sobre los mismos. Si se conceden, todo investigador que utilice esos genes para desarrollar, por ejemplo, equipos de diagnóstico o nuevos medicamentos deberá pagar royalties a los Institutos Nacionales de Salud (NIH). Por ahora se pautan genes, uno o dos cada vez, cuya función se conoce.

El genoma de un organismo, el conjunto de sus genes, determina sus características. Los genes, formados por ADN, son una sucesión de cuatro bases químicas que actúan como

cuatro letras, con las que está escrito el código genético, y secuenciar genes es como identificar las letras v-a-s-o sin leer vaso ni saber qué quiere decir la palabra. Venter ha descubierto casi 3000 genes humanos, pero no conoce el mensaje completo que encierran. Acaba de publicar su método en la revista Nature.

Junto a los 50.000 genes (instrucciones para fabricar 50.000 proteínas con una función diferente cada una), el ADN tiene segmentos denominados "chatarra", que aparentemente carecen de información útil. Cuando un gen se expresa, el mensaje del ADN se copia en una secuencia del ácido nucleico ARN llamado mensajero, que lleva las instrucciones para fabricar en la célula la proteína correspondiente. Una enzima especial elimina las partes del ADN innecesarias para reproducir la estructura de la proteína. Ese ARN se puede copiar en laboratorio para formar ADN libre de chatarra, y es lo que ha utilizado Venter. Su técnica, además, es un atajo en la forma habitual,

lenta y costosa de secuenciar. Pero Venter identifica sólo unos pocos cientos de bases de los varios miles de cada gen. Es como leer la primera página de una novela, deducir si es política o de aventuras, pero no averiguar el contenido. Comparados esos segmentos de ADN secuenciados con los bancos de datos de genes, Venter sabe si están descubiertos. Ha declarado que 1900 de los 2375 eran desconocidos y 300 se parecen a los genes de la mosca del vinagre.

El proyecto Genoma Humano pretende averiguar todo el contenido del código genético del hombre. Venter afirma que su método permite trabajar directamente con los segmentos de ADN supuestamente inútiles. Los NIH dicen que su política de patentes defiende a la industria del país, pero el premio Nobel James Watson, codirector de la estructura del ADN y director en Estados Unidos del proyecto Genoma Humano, ha sido tajante respecto de esa pretensión: "Es descabellada".

luego...

# A TRUCHA

productor deja de echar zinc al estanque.

La idea no es nueva para estos tiempos que corren. El primer animal transgénico "nacido" en 1982, en un laboratorio inglés. A un embrión de ratón, los científicos le incorporaron el gen humano de la hormona de crecimiento. Luego lo pusieron en marcha consiguiendo un gen contigo que servía de interruptor. Cuando el ratón bebía cadmio diluido en agua el interruptor activaba el gen de la hormona de crecimiento. El resultado fue un ratón gigante, que duplicaba el tamaño normal de la especie. De ahí a la idea de la producción controlada en animales domésticos hay sólo un paso.

"El ensayo con peces es más sencillo que con otras especies, ya que sus huevos se desarrollan en el agua. Lo que debemos hacer es tomar un huevo, insertarle los genes precisos y devolverlo al agua hasta que madure el pez. En el caso de los mamíferos el problema se complica porque hay que transferir el embrión manipulado al útero de la madre", explica Daelli.

## LA TRUCHA Y SUS VARIACIONES

La idea es poner a punto la técnica con peces de acuario *Carassius* para luego pasar al bagre sapo y la trucha arco iris. En primer lugar, hay que tener a mano una biblioteca genética: algo así como las piezas de todo el rompecabezas. En ella hay que buscar con una "sonda" el gen de la hormona de crecimiento. Una vez que la sonda lo detectó, hay que copiarlo miles de veces. Ese gen, junto con otros reguladores —por ejemplo, el interruptor que se enciende con zinc— se colocan en una matriz que después se introduce en el huevo o en el embrión a modificar. Muchas veces la matriz es, nada más y nada menos, que un virus inocuo, práctico y útil dada la sobrada experiencia que tienen los virus en el difícil arte de invadir células. El virus hace las veces de un taxi transportando los genes deseados al interior del huevo. El equipo argentino piensa eximirse del uso de virus y en su lugar emplearán otros transportadores más seguros "ya que la manipulación con virus, si bien se realiza bajo condiciones de máxima seguridad, una vez que está dentro del cuerpo del animal, puede detonar oncogenes o actuar en forma imprevisible", aclaró. Los nuevos transportadores, fabricados con material genético de la especie, son más seguros y ya fueron probados en Canadá.

Una vez "operado", el huevo crece, se multiplican sus células y al poco tiempo se convierte en un pez vivito y coleando. Sólo que este pez no es común. Es transgénico: todas sus células tienen marcada la información novedosa que venía en el huevo. Ese agregado decía bien claro que cuando el pez coma zinc, el interruptor encenderá el gen de la hormona de crecimiento. "La idea fue buscar un interruptor que respondiera a señales externas, por ejemplo el zinc, de modo que el piscicultor pueda regular desde afuera la producción de la hormona."

La opción dirigida es más efectiva que una selección por cruces. Por ejemplo, en el caso de los salmones, que tienen ciclos de reproducción bianuales, habría que aguardar muchísimos años hasta lograr una mejora de la especie. El doctor Hew, en Toronto, cuadruplicó la velocidad de estos ciclos en sus salmones transgénicos. Pero no sólo eso, la hormona de crecimiento regulable le permitió mejorar la relación carne-espinas en un

30 por ciento, además de lograr peces "de molde", todos del mismo peso o tamaño.

La ingeniería genética aplicada a la piscicultura reduce entre 5 y 10 veces los costos de producción y mantenimiento, pues con la misma infraestructura y alimentación se obtiene más carne en menor plazo. Por otra parte, la modalidad por piscicultura ofrece un seguro control sanitario, especialmente en estos tiempos del cólera.

Hasta ahora, el protocolo fue evaluado por una comisión ad hoc del CONICET que se basó en las reglamentaciones y los controles vigentes en otros países que ya están trabajando con animales transgénicos. El BID tiene en sus manos la auditoría y el estudio de factibilidad económica. El tema que se decide no es un proyecto más: involucra la decisión de adoptar una tecnología por cuya trascendencia y límites —éticos, ecológicos y legales— no debería descontarse la opción participativa de la opinión pública— para ejercitar la concientización y exigir controles—, como ya ocurrió en los países que, en este terreno, llevan la delantera.

# Leche y oveja biónicas

(Por L.R.) En un futuro cercano no será extraño que las empresas farmacéuticas ofrezcan "acciones de tambo". El recurso de convertir a los animales en usinas vivientes, ha permitido que las vacas, cabras y ovejas produzcan fármacos en la leche. Tres equipos de investigadores se disputan el estrellato en materia de drogas lácteas: la leche de cabra y de vaca llegará con un factor anticoagulante y la de oveja con un alto nivel de una sustancia —la alfa-1-antitripsina—, que vence una enfermedad mortal de los pulmones: el enfisema.

El procedimiento es similar al de los peces transgénicos: todo lo que hay que hacer es incorporarle al ganado el gen que ordena la producción de la droga deseada y la vaca pasa entonces a producirla en la leche. La dificultad principal es lograr concentraciones suficientes como para obtener cantidades rentables luego de la purificación.

La leche de cabra lograda en la Universidad Tuft, de Massachusetts, en colaboración con una empresa privada, Gensyme, contiene un factor natural anticoagulante, llamado TAP o activador del plasminógeno, eficaz en pacientes que han sufrido ataques de corazón. Por el momento, los animales producen de 5 a 10 gramos de anticoagulante por litro, pero la meta comercial está fijada en el triple.

En Holanda ya existen las vacas "bioreactoras" que secretan leche con medicamentos. Con la intención de ahorrar gastos, pasos y riesgos, los investigadores de la Universidad de Leiden encontraron la forma de inyectar el material genético en el embrión y luego introducirlo nuevamente al animal, sin necesidad de métodos quirúrgicos. Los holandeses ya lograron dos crías productoras de medicamentos en 21 embarazos.

Por su parte, Escocia persigue la oveja biónica. La Universidad de Edinburgo ordeña 35 gramos de proteínas humanas por cada litro de leche de oveja o de cabra.

Además de la dificultad por lograr concentraciones redituables, los expertos deberán cumplir con los controles sanitarios, demostrando que las drogas no están contaminadas con gérmenes patógenos o partículas alérgicas que pueden traer problemas a los humanos. Por último, habrá que demostrar que el principio activo tiene la misma eficacia que su similar fabricado en laboratorio. Lo cual insume tiempo y dinero, y no por nada los equipos son parcos a la hora de comentar sus experiencias y resultados.

Fuentes: Bio-Technology, setiembre de 1991. Science, vol. 254, págs. 35/36.

## Para las especies que se resisten

# LA PISTOLA GENETICA

Por S. A. L.

U nos 9000 años atrás, el hombre realizaba los primeros intentos por sacar los frutos a la tierra. Con paciencia milenaria, inició la selección y el cruzamiento de las plantas silvestres para transformarlas en lo que hasta hoy constituye su principal fuente de alimento. Para asegurarse el éxito en sus cosechas, primero se encomendó a la naturaleza y después —aunque afirmaba lo contrario— creó dioses a su imagen y semejanza. Pero ya en las puertas del tercer milenio, el conocimiento científico pasa a ocupar el lugar del todopoderoso: bajo el aura de la biología molecular y en los laboratorios de investigación de todo el planeta, comienzan a ver la luz las plantas transgénicas, especies vegetales paridas por la ciencia y que la naturaleza olvidó crear en millones de años de evolución.

Todo comenzó con el manejo del ADN que terminó con las fronteras genéticas. A partir de ahí, un gen puede saltar de una especie vegetal o animal a otra sin demasiados reparos. Las plantas transgénicas son hijas de esta idea: además de su propio material genético —ése que determina entre otras cosas que un tomate sea rojo, redondito y digno de formar parte de una ensalada— tienen genes "prestados" que les pueden brindar, por ejemplo, resistencia a ciertas plagas o mayores valores nutritivos.

Con distinto éxito, hoy ya existen plantas transgénicas de algodón, tabaco, papa, tomate y remolacha. La técnica es simple y utiliza como "correo genético" a una bacteria que recibe el gen foráneo, infecta luego la planta y se encarga de transferirle sus mayores gastos de franquicio. Sin embargo, cultivos de gran importancia para la alimentación como los cereales —maíz, trigo, arroz— y otros como soja y girasol, se resisten a recibir el correo bacteriano. Quizá fue esta resistencia la que generó ideas agresivas entre ciertos investigadores que decidieron disparar con una pistola a las pobres plantas. Aunque nadie lo sabe, lo cierto es que la pistola genética —que no es el nombre de una pelu-

la condicionada— nació en 1987 en la Universidad de Cornell, EE.UU., y consiste en un disparador de microproyectiles acelerados por una carga explosiva. El antiguo correo bacteriano se transforma así en tecnología genética bética: en esos microproyectiles se esconden las cartas genéticas que disparadas adecuadamente rompen la pared celular llevando el mensaje a destino.

Aunque cada vez menos, aún hoy continúan publicándose en revistas científicas de circulación abierta, investigaciones con utilidad económica. Gracias a ello y al ingenio sureño, el Centro de Estudios Fotosintéticos y Bioquímicos de Rosario (CEFOBI) creó el "arma del bien": un cañón lanza proyectiles calibre 22 con un percutor controlado por un electroimán. Frente al cañón de revólver se ubican las células que recibirán el disparo genético. Pero no hay que asustarse: los cartuchos son de salvia y el proyectil de plástico contiene pequeñas partículas metálicas pesadas con el gen adherido. La explosión del cartucho impulsa el proyectil hasta la boca del cañón donde lo retiene una placa con un orificio. El proyectil queda en el revólver pero las partículas metálicas con los genes salen disparadas por el agujerito hacia el núcleo celular.

Pero, ¿cómo se logra a partir del bombardeo genético y de unos cientos de células una planta completa, capaz de crecer en el campo? Estos microproyectiles llevando, por ejemplo, un gen capaz de conferir resistencia a una herbicida pueden dispararse "sobre fragmentos de tejido vegetal que crecen en cultivos —microcallos—, que contienen varias decenas de células", explica Rubén H. Vallejos, investigador perteneciente al grupo rosarino. "Luego de unos días de regadas al medio de cultivo se les agrega una cantidad de herbicida suficiente como para detener el cultivo celular. Sólo las células transformadas —las que hayan asimilado el gen extraño— podrán crecer, multiplicarse y formar nuevos microcallos. En condiciones adecuadas, estos generan un tipo particular de embriones —una especie de semilla

sintética— a partir de las cuales es posible inducir la regeneración de la planta."

La pistola rosarina está dando que hablar. Gracias al viejo truco de los genes que otorgan resistencia a herbicidas, hoy pueden eliminarse malezas susceptibles sin afectar el cultivo invadido. También por obra y gracia del gen de la toxina de *Bacillus thuringiensis*, ciertos cultivos dejaron de ser exquisito alimento para los insectos y se transformaron en verdaderos venenos. Los resultados alentadores obtenidos en plantas transgénicas de papa, tomate y algodón hacen que puedan disminuirse y hasta anularse el empleo de insecticidas, evitando las consecuencias desfavorables para el medio ambiente que su uso acarrea.

La tecnología genética bética permite, además, aumentar el contenido en proteínas de los cultivos. La soja es un buen ejemplo: es pobre en proteínas con aminoácidos esenciales —aquellos que el ser humano es incapaz de sintetizar y que, por lo tanto, debe incorporar en la dieta—, y rica en proteínas de escaso valor para la alimentación. Una soja transgénica podría invertir los tantos nutritivos y, paralelamente, los económicos, dato interesante teniendo en cuenta que la Argentina exportó en el período 88-89 por el equivalente a 1400 millones de dólares. Esta nueva metodología comenzó a dar sus resultados recientemente y ya existen plantas transgénicas fértiles de soja y maíz. Para Vallejos "es muy probable que antes de fin de siglo se haya logrado la transformación de casi todos los cereales, y progresivamente, de todos los cultivos de interés para la humanidad".

El mundo de hoy se aproxima cada vez más —y hasta supera— al que imaginó la ciencia ficción del ayer. En un biofuturo perfecto, el hombre sembrará desiertos con plantas resistentes a las sequías, volverá cuadrados a los tomates para empaquetarlos mejor y decorará los supermercados con manzanas color azul Francia. Porque todo es posible en el reino de la biología molecular, siempre que no se dispare la ira de los dioses.



Por Sergio A. Lozano

**D**urante toda la historia de su industria farmacéutica, la Argentina supo con inteligencia mirar para otro lado siempre que llegó la hora de reconocer la patente de algún medicamento. Bajo esta estrategia, unos pocos laboratorios nacionales crecieron, se transnacionalizaron a América latina y le pelearon con ganas el mercado austral a los principales colosos del planeta. Claro que en esta maravillosa jugada olvidaron trasladar parte de sus ganancias al desprotegido consumidor final. Como ocurre en todas las películas, finalmente los pescaron aunque no por ese pequeño olvido: en el dudoso pasaporte al Primer Mundo debe figurar, entre muchas otras cosas, el sellito que indica que este país dejará de pillar desarrollos ajenos. Poner fin a la piratería intelectual es la cruzada norteamericana de fin de siglo y el proyecto de ley de patentes girado por el Ejecutivo al Congreso a iniciativa del embajador Todman intentará poner la casa en orden.

Y mantenerla bien prolijita: la futura ley protege también los medicamentos que parirá la biología molecular en los próximos años y que tienen como meta principal encontrar respuesta a las enfermedades que hoy carecen de una terapia adecuada. En otras palabras, estos fármacos deberán poner fin a todo aquello reputado hasta hoy como incurable: cánceres varios, trastornos neurológicos, enfermedades autoinmunes e infecciosas y vacunas que protegerán desde parasitosis endémicas hasta el SIDA. "Poniendo estaba la gansa" es el artículo no escrito de la futura ley y condición sine qua non para contar en las farmacias nacionales con los medicamentos del futuro.

En los últimos años, los costos de la salud sobrepasaron las predicciones menos optimistas. La gente vive más pero eso también cuesta más. En Estados Unidos, como por arte de magia, el presupuesto dedicado al área se multiplicó por dos en los últimos treinta años. Otro tanto ocurrió en la mayoría de los países desarrollados. Producir nuevos medicamentos podría ser una alternativa: aunque poner un fármaco en plaza involucre cifras siderales, un tratamiento adecuado suministrado a tiempo significa también importantes ahorros en operaciones y hospitalizaciones.

Los laboratorios internacionales invierten en sus casas matrices cifras crecientes en investigación y desarrollo. Poner un nuevo medicamento en el mercado costaba en 1976, nada más que 54 millones de dólares, mientras que en 1990 la cifra trepó a 230 millones de la misma moneda. Tamaña inversión no podía quedar a merced del pirataje sureño. Así las cosas, los llamados medicamentos recombinantes y el reconocimiento de patentes vienen marchando.

## SOCIALISMO GENETICO

Los medicamentos recombinantes son los hijos de la revolución biotecnológica, violento movimiento que hace un par de décadas abolió de un plumazo la propiedad privada de los genes. Por disgusto de los liberales del ADN, el socialismo genético permite, entre muchas otras cosas, que una bacteria ande por la vida con un gen humano a cuestas. Gracias a esto, algunas de ellas son ca-

## Monodrogas

# MEDICAMENTOS DEL FUTURO

paces de preparar la insulina que no saben sintetizar cuarenta millones de diabéticos en todo el mundo. Bajo esta estrategia —un gen humano o viral, insertado en una bacteria u otro microorganismo, es decir recombinando material genético de distintas fuentes— se puede cubrir un amplio espectro de la producción de medicamentos, desde hormonas utilizadas con fines terapéuticos hasta vacunas que protegerán contra todos los males imaginables.

Con más de diez años en las farmacias, la insulina humana recombinante es el primer producto de esta nueva generación de medicamentos. Sin embargo, no todas son rosas: aunque las bacterias se vuelven abuelas en horas, aunque no ponen reparos para trabajar día y noche, aunque constituyen verdaderas usinas productoras de insulina comparables a cientos de miles de páncreas en plena actividad, la insulina recombinante es todavía hoy un diez por ciento más cara que la extraída del páncreas de vacas y chanchos. Estos medicamentos son hijos de una investigación de punta y eso, a diez años de su nacimiento, se continúa pagando.

Aunque no debería ser así porque la biología molecular tiró por tierra el valor de las materias primas. A fines de la década del '60, la medicina encontró solución al enanismo hipofisiario: la inyección de hormona humana del crecimiento cambió desde entonces el destino de veinte mil potenciales enanos. Pero para tratar un solo niño durante un año son necesarias sesenta hipófisis de otros tantos cadáveres humanos. La aparición de la hormona de crecimiento recombinante salvó este inconveniente y reemplazó en el mercado a sus predecesora cadavérica. Si se las trata con cariño —buena comida, temperatura agradable, genes foráneos adecuados— las bacterias son capaces de inundar las farmacias con esta hormona. Sin embargo, al igual que en el caso de la insulina y aunque los enanos crecieron los precios no bajaron. Las bacterias sintetizan medicamentos a destajo, pero a la hora de hacer números todo continúa como si se siguieran aplastando hipófisis o macerando páncreas porcinos. Razones de mercado, aducen sus productores.

Pero buscar las ventajas tan sólo en el precio, además de frustrante es incorrec-

to. Los medicamentos recombinantes son más seguros —y lo serán aún más en el futuro— porque en la producción tradicional de ciertos fármacos el riesgo de contaminación viral es una amenaza latente. El caso del virus del SIDA es el más claro. Hacia comienzos de la década del '80, este virus era un ilustre desconocido que contaminaba solapadamente los derivados sanguíneos destinados a tratar hemofílicos en todo el mundo. En el período 1978/1983 el virus caminó todo el planeta en forma de medicamento. La conclusión es obvia: por más que se perfeccionen los métodos de extracción y purificación, todos los productos derivados de materiales humanos pueden esconder sorpresas tan desagradables como las que traían bajo la manga diez años atrás. La historia enseña a desconfiar. Con los medicamentos recombinantes, una bacteria o cualquier otro microorganismo con el gen adecuado a cuestas puede sintetizar el producto deseado libre de contaminaciones conocidas y desconocidas para no encontrarse con facturas impagables en el futuro.

Las vacunas son también un buen ejemplo. Desde siempre, la vacunación consistió en un simulacro de combate: en una persona se inyecta un virus —o bacteria— muerto o noqueado para inducir así la producción de anticuerpos contra una determinada enfermedad. Cuando se presente la batalla real, todas las defensas estarán preparadas para la lucha. Claro que en los simulacros también puede haber accidentes: si el virus teóricamente muerto gozaba de buena salud, esta vacuna más que prevenir, enferma. ¿Dónde está el valiente que se inyectaría el virus del SIDA muerto o atenuado en búsqueda de una hipotética inmunidad futura? Por razones obvias, ningún investigador imagina hoy una solución convencional para esta enfermedad. Y las vacunas recombinantes gambeteen estas dificultades: es posible definir qué porción del virus es la más adecuada para preparar la vacuna, sintetizarla en el laboratorio vía bacterias —u otros virus menos peligrosos— y olvidarse de los riesgos. De la misma manera que de una costilla no se crea una mujer, a partir de una proteína viral no podrá originarse ni el virus ni la enfermedad.

## RELACIONES CARNALES Y RELIGION

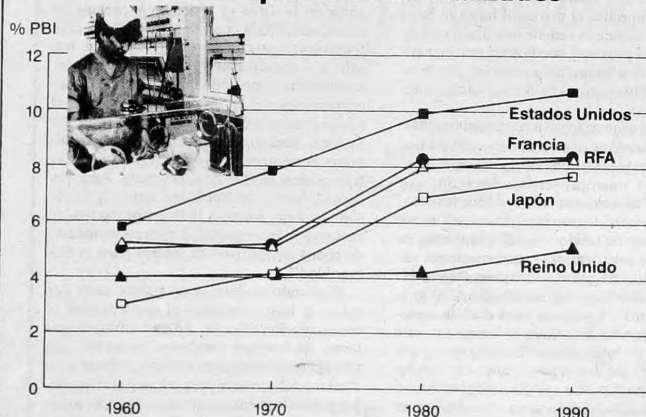
Hasta la fecha, los medicamentos recombinantes se dirigieron esencialmente hacia los cánceres y las enfermedades cardiovasculares, principales causas de muerte en los países industrializados. Gracias a los millones de muertes por año que se anotaron los infartos de miocardio —500.000 tan sólo en Estados Unidos— el mercado mundial de los acérrimos destructores de tapones sanguíneos o trombolíticos llegará a fin de siglo a los mil millones de dólares anuales, motivo más que suficiente para dirigir hacia allí las investigaciones. Con los tumores ocurren situaciones similares. A fines de los 90, además de los medicamentos ya existentes —interferón  $\alpha$ , interleukina 2, entre otros— cincuenta y nueve productos recombinantes anticancerígenos están en vías de desarrollo.

Estos medicamentos cambiarán la historia farmacéutica reemplazando a buena parte de los ya existentes por otros más seguros aunque difícilmente más económicos en el mediano plazo. De la combinación de fármacos —nuevos y viejos— surgirán además múltiples tratamientos aún inexplorados. Y también escribirán el futuro encontrando respuestas —sea solucionar o prevenir— a todo lo que hoy recibe el calificativo de incurable. El interferón  $\alpha$  para el tratamiento de la hepatitis B y la eritropoyetina para solucionar una anemia originada por una insuficiencia renal crónica son un buen ejemplo de esta última generación de medicamentos. Brindan alternativas ciertas donde antes sólo había interrogantes.

El período de exploración de los medicamentos recombinantes será largo. Las nuevas moléculas actualmente en preparación llegarán al mercado de aquí al año 2000. Pero ya se aseguraron el futuro: todos los medicamentos que parirá la biología molecular estarán patentados. Además, productos naturales con posibilidades terapéuticas —ciertas hormonas humanas por ejemplo— que hasta la fecha eran no patentables —una razón más que suficiente para que muchos de ellos no se produjeran comercialmente— cambiarán su etiqueta en los años que vienen. Prepararlos mediante técnicas de biología molecular los torna más seguros biológica y económicamente. En otras palabras, todo llevará la firma de su creador.

La lucha por patentar antes será encarnizada. Aumentarán aún más las inversiones en investigación y desarrollo que se pagarán durante años en todas las farmacias del planeta. Cruel paradoja: en medio de una verdadera revolución en la producción de medicamentos, la Argentina decidirá portarse bien cuando su mala conducta en esta área le deparó unos cuantos buenos resultados. Por supuesto que no explotados correctamente y por eso poco visibles a la hora de dar mano a la billetera frente al farmacéutico. Invocando sus relaciones carnales con el Primer Mundo, la Argentina debería poder utilizar en beneficio propio los gastos en investigación y desarrollo que realizan otros países mejor dotados económicamente. Si eso significa pagar diez veces menos por un medicamento —y hay amor de por medio— a nadie se le ocurriría considerarlo un delito. Más aún, si la misma industria farmacéutica italiana creció gracias al desconocimiento de patentes internacionales y, como todos saben, nunca es conveniente ser más papista que el Papa.

## Aumento de los gastos en salud en los países industrializados



## Costos de desarrollo de un medicamento

(En millones de dólares)

